18 med

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Krauspe

Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Mitomen und A 139

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Wolfgang Klenke
aus Hamburg

Hamburg 1960

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Krauspe

Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Mitomen und A 139

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Wolfgang Klenke
aus Hamburg

Hamburg 1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 6. Sptember 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. H.Sautter
Referent: Priv.Doz. Dr. Pließ
Korreferent: Prof. Dr.Krauspe

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	2
Ergebnisse:	
a) Mitomen	3
b) A 139	5
Diskussion	7
Zusammenfassung	17
Literaturverzeichnis	19
Danksagung	23
Lebenslauf	24

EINLEITUNG

In der modernen Therapie sind die Cytostatica als mitosehemmende Substanzen in der Tumortherapie gebräuchlich. Sie stellen keine spezifischen Tumormittel dar, sondern sie sind allgemeine Mitosehemmer auch an den physiologischen Körpergeweben, wie Knochenmark, Darmepithel, Spermiogenese und an den ständig proliferierenden Geweben der Incisorbasis der Nagetiere. Hier sind auf engem Raum zahlreiche Stoffwechselprozesse (Zellteilung, Zelldifferenzierung, Induktion, Sekretion von Dentin und Schmelz, Mineralisation) zusammengefaßt. Daher eignet sich die Incisorbasis besonders gut als Testobjekt für zahlreiche und unterschiedliche Eingriffe, die diese Entwicklung stören. Eine zusammenfassende Darstellung über die Wirkung von Hormonen, Vitaminen und einer Anzahl von anderen Stoffen findet sich bei Thoma (21) und Irving (11).

In letzter Zeit wurde besonders eingehend die Wirkung von Röntgenstrahlen (17) und Cytostatica auf die Zahnentwicklung von Ratten untersucht. (N-Lost, Endoxan,Myleran, TEM, E 39 Colcemid, Aminopterin) (13, 15, 16). Die untersuchten Cytostatica zeigten dabei qualitativ gleichartige Befunde, die aber quantitativ und im zeitlichen Auftreten variierten. Eine Ausnahme macht das Colcemid (16), bei dem weniger die Zahnbasis, sondern vielmehr die periphere Zahnpulpa geschädigt wird, und das Aminopterin (16), das erst bei hochtoxischer Dosis zur Karyorhexis der basalen Pulpa führt. Die übrigen Cytostatica gehören zur Gruppe der Ruhekerngifte, d.h. Schädigung vor Eintritt der Mitose, Manifestation der Schädigung während der nachfolgenden Mitose (Kernzerfall und Zellzerfall) (13, 15, 16).

Fragestellung

In der N-Lost-Reihe ergibt sich nach klinischen und experimentellen Versuchen an Tumoren eine Steigerung der Wirksam-

keit mit Substitution des N-Lost (3). Das gleiche Ergebnis erhält man bei Einwirkung dieser Cytostatica auf die Incisorbasis der Ratte. So ist das Dichloren weniger wirksam, während der Phosphamidester des N-Lost, das Endoxan, stark schädigend ist (16).

Mitomen nimmt als N-Oxyd-Lost chemisch eine Stellung zwischen dem N-Lost und dem Endoxan ein. Es erhebt sich nun die Frage, in welchem Grade es die Zahnbasis schädigt.

A 139 ist das wasserlösliche Derivat des E 39. Daher ist auch hier zu fragen, ob Wirkungsunterschiede mit Substituierung des E 39 am Testobjekt der Zahnbasis biologisch erfaßbar sind.

MATERIAL UND METHODIK

Als Versuchstiere wurden insgesamt 46 männliche und weibliche jung-erwachsene Ratten verwandt. Nach Fixierung in neutralem 10%igem Formol, Entkalkung mit Trichloressigsäure, Paraffineinbettung, wurden die Unterkiefer an Längsschnitten histologisch untersucht. Die Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldner, Azan, Hotchkiss und Bielschowsky-Gomori gefärbt, die Medikation der Cytostatica erfolgte intraperitoneal in subletaler Dosis.

1. Mitomen: Lösung des Präparates in Aqua dest..Im Vorversuch wurden je 2 Tiere mit 50 mg/kg und 60 mg/kg intraperitoneal gespritzt. Davon starben je ein Tier nach 5 und 9 Tagen, ein weiteres wurde nach 13 Tagen getötet.

Im Hauptversuch erhielten 18 Versuchstiere, 11 weibliche und 7 männliche, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 110 g eine Dosis von 50 mg/kg. In Abständen von 12 und 18 Stunden, sowie von 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 Tagen wurden je 2 Tiere getötet.

2. A 139: Lösung in physiologischer Kochsalzlösung und anschließende Verdünnung in Aqua dest.. Im Vorversuch erhielten je 2 Tiere eine Dosis von 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg. Von der ersten Gruppe starb ein Tier 4 Tage p.inj., von der zweiten Gruppe ein Tier 3 Tage p. inj., von der letzten Gruppe starben beide Tiere 3 bzw. 4 Tage p. inj.. Die beiden verbleibenden Tiere wurden 13 Tage p. inj. getötet.

Im Hauptversuch wurden 18 Ratten - 11 weibliche, 7 männliche- mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 100 g auf Grund der Ergebnisse aus dem Vorversuch mit 2,5 mg/kg intraperitoneal gespritzt und in den gleichen Abständen wie nach Mitomen getötet. 1 Tier starb 8 Tage p. inj..

ERGEBNISSE

A. Ergebnisse nach Mitomen:

a) Allgemeinverhalten der Tiere:

Die Tiere zeigten bis zum 4./5. Tag p. inj. Freßunlust, Schläfrigkeit, struppiges Fell und einen gelben, dünnen Stuhl. Ab 5./6. Tag trat eine deutliche Besserung ein.

b) Histologische Befunde:

1. Labiale und linguale Pulpenbasis (Proodontoblastenbereich):

12 Stunden p. inj. ist im labialen Proodontoblastenbereich eine ausgeprägte Karyorhexis festzustellen, die 1 Tag p. inj. noch eine gewisse Steigerung zeigt. 2 Tage p. inj. ist sie nur noch im geringen Grade zu erkennen, um 3 Tage p.inj. völlig zu verschwinden.

18 Stunden p. inj. tritt im Bereich der labialen Basalpulpa

ein leichtes retikulierendes Ödem auf, das sich bis zum zweiten Tage p. inj. geringfügig verstärkt und stellenweise eine Entblößung des inneren Schmelzepithels an der Pulpenseite zur Folge hat. Das Ödem selbst bildet sich 3 Tage p. inj. wieder zurück und ist 4 Tage p. inj. und in den folgenden Präparaten überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Mitosenzahl ist 2 und 3 Tage p. inj. mäßig bis deutlich erhöht.

Die Befunde im lingualen Proodontoblastenbereich weichen von denen im labialen Bereich nicht wesentlich ab. Deutlich tritt auch hier 12 Stunden p. inj. eine Karyorhexis auf, die zu diesem Zeitpunkt nicht ganz so ausgeprägt ist wie im labialen Bereich der Basalpulpa und ihren Höhepunkt 1 Tag p. inj. erreicht. Das retikulierende Ödem erscheint nur 2 und 3 Tage p. inj. und konfluiert 2 Tage p. inj. quer durch die Basalpulpa mit dem der labialen Pulpenseite. Die Erhöhung der Mitosenzahl geht mit den Befunden im labialen Pulpenbereich parallel.

2. Odontoblasten und Dentinmantel:

Die ersten Veränderungen an den jungen labialen Odontoblasten treten 3 Tage p. inj. auf. Sie äußern sich in einer Depolarisation, die am 4. Tag p. inj. deutlicher ausgeprägt ist als am 3. Tag und unscharf übergeht in das schleimige retikulierende Pulpenoedem. Bei je einem Tier 6 und 10 Tage p. inj. sind streifenförmige Dentinoidablagerungen an der Pulpenseite der Odontoblasten und Nischenbildung im labialen Dentinmantel nachweisbar.

Von den 3 Tieren aus dem Vorversuch zeigt 1 Tier 5 Tage p. inj. (50 mg/kg) streifenförmiges Depolarisations-Dentin, ein weiteres 3 Tage p. inj. (60 mg/kg) streifenförmiges Depolarisations-Dentin mit Nischenbildung im labialen Odontoblasten-Dentinmantel.

3. Odontogenes Epithel:

Am labialen odontogenen Epithel finden sich 12 Stunden p. inj. karyorhektische Veränderungen, die 1 Tag p. inj. beträchtlichen Grad erreichen und sich dann mit einem Oedem der Schmelzpulpa verbinden, das 4 Tage p. inj. deutlich und in den folgenden Präparaten bis 8 Tage p. inj. nur noch schwach nachweisbar ist. 2 und 3 Tage p. inj. ist die Mitosenzahl im labialen odontogenen Epithel erhöht.

4. Periphere Pulpa:

In der peripheren Pulpa sind außer einer wechselnden Hyperaemie keine pathologischen Veränderungen festzustellen.

B. Ergebnisse nach A 139:

a) Allgemeinverhalten der Tiere:

Die Tiere zeigten in den ersten 3 - 4 Tagen ebenso wie nach Mitomen ein struppiges Fell, Schläfrigkeit, Freßunlust und einen gelben Stuhl. Ab 4. Tag p. inj. trat eine sehr rasche Erholung ein.

b) Histologische Befunde:

1. Labiale und linguale Pulpenbasis (Proodontoblastenbereich)

Der labiale Proodontoblatenbereich läßt 12 Stunden p. inj. deutliche Karyorhexis erkennen, die 18 und 24 Stunden p. inj. verstärkt und noch 2 Tage p. inj., wenn auch abgeschwächt, nachweisbar ist. Gleichzeitig mit den karyorhektischen Veränderungen tritt 12 Stunden p. inj. ein leichtes retikulierendes Oedem auf, das sich 1 und 2 Tage p. inj.

verstärkt und stellenweise eine Entblößung des inneren Schmelzepithels an der Pulpenseite zur Folge hat. Die Mitosenzahl ist 3 und 4 Tage p. inj. mäßig erhöht.

Die Veränderungen an der medialen Basalpulpa und im lingualen Proodontoblastenbereich gehen denen im labialen Bereich weitgehend parallel, sind aber weniger stark ausgeprägt. So ist die Karyorhexis lediglich 1 Tag p. inj. in stärkerem Ausmaße vorhanden, ein retikulierendes Oedem tritt nur geringfügig in je einem Präparat 1 und 2 Tage p. inj. auf.

2. Odontoblasten und Dentinmantel:

Die jungen labialen Odontoblaten zeigen 3 Tage p. inj. eine Depolarisation, die sich in allen zeitlich folgenden Präparaten verstärkt und dort konstant zur Ausbildung streifenförmigen Dentinoids und zu einer Nischenbildung im labialen Dentinmantel führt, wobei die Nischenbildung 10 Tage p. inj. am ausgeprägtesten ist

Im Vorversuch ist bei einer Dosierung von 3 mg/kg der Depolarisationsstreifen an der labialen Odontoblastenseite mit Dentinnische länger und deutlicher ausgeprägt als im Hauptversuch bei 2,5 mg/kg.

3. Odontogenes Epithel:

Im odontogenen labialen Epithel ergeben sich keine wesentlichen Befunde.

4. Periphere Pulpa:

Außer einer mäßigen Hyperaemie 18 und 24 Stunden p. inj. lassen sich in der peripheren Pulpa keine Veränderungen feststellen.

DISKUSSION

A. Mitomen (5, 6, 7, 10):

Mitomen (Methyl- bis(ß-chloräthyl)-amin-N-oxyd-hydrochlorid) ist ein Cytostaticum, das zur Chemotherapie bei Tumoren, Leukämien, Lymphogranulomatose usw. verwendet wird. Es ist identisch mit dem Präparat Nitromin. Dieses N-oxyd-Lost-Präparat stellt eine wenig aktive "Transportform" dar, die erst bei 37° C zur Wirkform "gegiftet" wird und dann etwa das 3000fache des Wirkungsgrades wie bei 5° C erreicht (6). Dadurch ist im Tierversuch die Rückbildung großer experimenteller Tumore von hoher Malignität sicher, schnell und entgültig bei einer Dosierung möglich, die weit unterhalb des toxischen Bereiches liegt (6).

a) Formale Genese der Incisorveränderungen:

Die einmalige Gabe von Mitomen führt an den Incisoren der erwachsenen Ratte in zeitlicher Reihenfolge zu folgenden morphologischen Veränderungen:

1. Karyorhexis im Bereich der labialen sowie der lingualen Proodontoblasten, weniger im Bereich der Intermediärzone der Basalpulpa, 12 Stunden - 2 Tage p. inj.
2. Karyorhexis im labialen odontogenen Epithel 12 - 24 Stunden p. inj., das sich mit einem Oedem der Schmelzpulpa verbindet (bis 4 Tage p. inj.).
3. Basales Pulpenoedem hauptsächlich im labialen Proodontoblastenbereich, 18 Stunden - 2 Tage p. inj., 2 Tage p. inj. ebenfalls im lingualen Proodontoblastenbereich, wobei das Oedem dann quer durch die Basalpulpa mit dem labialen Pulpenoedem konfluiert.

4. Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten 3 - 4 Tage p. inj., die nur bei 2 Tieren zur Nischenbildung im Dentinmantel führt.

b) Kausale Genese der Incisorveränderungen:

Für die nach Mitomen auftretende Karyorhexis im Bereich der Basalpulpa und des labialen odontogenen Epithels kann eine primäre Schädigung, d.h. Angriff und Wirkung des Cytostaticums unmittelbar an der Zelle, angenommen werden. Das Gleiche gilt für die Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten (13, 15, 16).

Das basale Pulpenoedem und die Nischenbildung im labialen Dentinmantel werden als sekundäre Schädigungen angesehen, wobei die Genese des Pulpaoedems auf den Kern- und anschließenden Pulpazell-Zerfall zurückgeführt werden könnte. Die sekundäre Nischenbildung im labialen Dentinmantel kann dadurch erklärt werden, daß die jungen labialen Odontoblasten durch die Depolarisation und Dentinoidbildung sich gewissermaßen selbst von der Blutversorgung abschneiden. Dies führt zur Atrophie der Odontoblasten und damit zur mangelhaften Dentinapposition und zur Nischenbildung im labialen Dentinmantel (15).
Wie oben ausgeführt, nimmt Mitomen chemisch eine Stellung zwischen dem N-Lost und dem Endoxan ein, und es wäre hier zu untersuchen, ob das Mitomen dieser chemischen Stellung entsprechend in der Wirkung auf die Incisorbasis zwischen der von N-Lost und Endoxan liegt.

T A B E L L E 1

Mittel	1. Pulpa: Karyorhexis	2. Pulpa: Oedem		3. Depolarisat. der Odontoblasten		4. odontoge Epithel Karyorhe	
		lab.	ling.	lab.	ling.	lab.	li
N-Lost	+	(+)	(+)	-	-	-	
Mitomen	++	+ z.T. konfluierend	+	+	-	++	
Endoxan	+++	+++ konfluierend	+++	++ Osteodentinbildung	++	+++	

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, ergibt sich mit Substituierung des N-Lost eine Steigerung der Wirksamkeit der betreffenden Cytostatica an der Basis der Rattenincisoren. Dies ist für Endoxan, den Phosphamidester des N-Lost, aus vorangegangenen Versuchen an Rattenincisoren (16) und aus anderen Tierversuchen bekannt (3).

Alle drei Cytostatica gehören zur Gruppe der Ruhekerngifte, d.h. sie führen vor allem zum Kernzerfall im Bereich der mesenchymalen Proliferationszonen an der Zahnbasis (13, 15, 16, 20,). Während nach Dichloren (N-Lost) nur eine geringfügige Karyorhexis und ein spärliches Pulpenoedem beobachtet werden (13), verstärken sich diese Veränderungen nach Mitomen wesentlich. Hier kommt noch eine Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten hinzu, die jedoch nur vereinzelt zur Bildung von Nischen führt. Bei Medikation von Endoxan (16) in subletaler Dosis sind Karyorhexis und das basale, häufig konfluierende Pulpaoedem in noch stärkerem Maße ausgeprägt als bei Mitomen. Die Depolarisation der jungen Odontoblasten tritt sowohl labial als auch lingual auf und verstärkt sich zur Bildung von Osteodentin in der Pulpa. Im odontogenen Epithel ergeben sich nach N-Lost keine Veränderungen (13); nach Mitomen finden sich dort deutliche karyorhektische Veränderungen und zwar im labialen Bereich, die nach Gabe von Endoxan (16) eine wesentliche Steigerung erfahren.

Es ergibt sich also, daß die Wirkung des Mitomen an der Incisorbasis, in subletaler Dosis gegeben, entsprechend seiner chemischen Stellung als N-Oxyd-Lost zwischen der von N-Lost und Endoxan liegt.

B. A 139 (E 39 solubile "Bayer") (4, 8, 23)

A 139 ist die wasserlösliche Form des Äthylenimino-chinon-Präparates E 39 (12, 14, 19), das in seiner Wirkung auf die

Zahnentwicklung der Albinoratte bereits untersucht wurde (16). Die chemische Bezeichnung für A 139 lautet: 2,5-Bis-methoxy-äthoxy-3, 6-bis-äthylenimino-benzo-chinon (1,4).

Der toxikologische Vergleich ergibt, daß A 139 im Tierversuch toxischer ist als E 39. In der Wirkung auf das Wachstum von Impftumoren verhalten sich beide Präparate gleichartig. Bei wiederholten i.v. Gaben am Kaninchen führen beide Präparate zu Störungen im Knochenmark. Tagesdosen von 0,4 mg/kg sind dabei unterschwellig. Höhere Dosen führen nach kurzer Zeit zu Leukozytenstürzen und zum Tode der Versuchstiere; in vitro findet eine Hemmung der Atmung und Glykolyse von Krebszellen, Krebsgeweben, normalen Geweben und Hefezellen statt.

A 139 hemmt ebenso wie E 39 nicht nur die Mitose maligner Zellen, sondern auch die der normalen Gewebezellen mit hoher Teilungsfrequenz.

Therapeutische Anwendung in der Humanpathologie findet A 139 besonders bei den chronischen Leukosen, bei Lymphogranulomatose, Reticulosen und Mucosis fungoides. Die versuchsweise Anwendung bei Sarkomen und Carcinomen wird empfohlen.

a) Formale Genese der Incisorveränderungen:

Die einmalige Gabe von A 139 in subletaler Dosis führt ebenso wie Mitomen zu einer überwiegend primär isolierten Schädigung des mesenchymalen Zahnbildungsgewebes. Auf Grund dieser morphologischen Veränderung ist A 139 der Gruppe der Ruhekerngifte unter den Cytostatica zuzuteilen. In zeitlicher Reihenfolge ergeben sich nach A 139:

1. Karyorhexis hauptsächlich im labialen Proodontoblastenbereich, weniger im lingualen (12-48 Stunden p. inj.).
2. Basales Pulpenoedem gut ausgeprägt 1 und 2 Tage p. inj.

3. Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten 3 Tage p. inj. und in den zeitlich folgenden Präparaten Nischenbildung im labialen Dentinmantel.

4. Keine Befunde im odontogenen Epithel.

b) Kausale Genese der Incisorveränderungen:

Die kausale Genese der Veränderungen nach A 139 ist die gleiche wie nach Mitomen, d.h. Annahme einer primären Schädigung für Karyorhexis und Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten, einer sekundären Schädigung für das Oedem und die Dentinnische.
Ein Vergleich zwischen E 39 und A 139 soll klären, ob Wirkungsunterschiede mit Substituierung des E 39 am Testobjekt der Zahnbasis erfaßbar sind.

T A B E L L E 2

		A 139	E 39
1. Pulpa: Karyorhexis	12 Std.	++	+
	18 Std.	+++	++
	1 Tag	+++	+++
	2 Tage	+	+++
	3 Tage	-	+
	4 Tage p. inj.	-	-
2. Pulpa: Oedem	labial	+	+
	lingual	(+) z.T. konfluierend	(+)
3. Depolarisation	labial	++	++
	lingual	-	-
4. odontogenes Epithel		-	-

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß die Wirkung des wasserlöslichen A 139 auf die labialen Proodontoblasten kurzdauernder ist als die des wasserunlöslichen E 39. Bei E 39 wird an eine protrahierte Wirkung gedacht, da karyorhektische Veränderungen 3 Tage p. inj. im labialen Bereich der Basalpulpa noch nachweisbar sind (16). Trotz der offenbar kürzeren Verweildauer von A 139 sind die übrigen Folgen weitgehend gleichartig (retikulierendes Oedem, Odontoblasten-Depolarisation, Nischenbildung).

C. Spezifität der Incisorveränderungen durch Cytostatica:

Die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der Präparate aus der N-Lost-Reihe spiegelt sich an der Incisorbasis der Ratte wieder, die ständig wächst.

A 139 und E 39 wirken nicht auf das odontogene Epithel im Gegensatz zu den Präparaten der N-Lost-Reihe (13, 16). Daher ist die Annahme unterschiedlicher Angriffspunkte und Stoffwechselzustände in den einzelnen Zonen an der Zahnbasis berechtigt.

Ein Vergleich mit Ergebnissen aus Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen, Cortison, Vitaminmangel und Fluor soll sich hier anschließen, um die Spezifität der nach A 139 und Mitomen auftretenden Veränderungen herauszustellen und um zu untersuchen, ob die beschriebenen Frühveränderungen an der Incisorbasis nicht auf indirekte Wirkungen (Störungen des Allgemeinstoffwechsels und des Vitaminhaushaltes, Einfluß der Cytostatica auf das HVL-NNR-System) zurückzuführen sind (13).

Es wurde oben festgestellt, daß die hier untersuchten Cytostatica zu einer überwiegend primär isolierten Störung des mesenchymalen Zahnbildungsgewebes führen. Demgegenüber

kommt es bei Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Incisorbasis der Ratte in gleicher Weise zu Schädigung des epithelialen als auch des mesenchymalen Gewebes (17). Die Veränderungen des Rattenincisors nach Röntgenstrahlung gleichen in einem gewissen Grade denen nach Medikation von Cytostatica, und zwar aus der Reihe der Ruhekerngifte. Die Reaktion der Basalpulpa und der jungen Odontoblasten steht in sehr enger Beziehung zu der nach subletaler Dosis von Endoxan (17). Die Erscheinungen der Karyorhexis, des retikulierenden Oedems und der vermehrten Mitosetätigkeit in der Basalpulpa mit abklingender Schädigung weichen von denen nach Mitomen und A 139 nicht wesentlich ab; sie sind mit steigender Dosis der Röntgenstrahlen (1000r - 1500r) stärker ausgeprägt (17).

Die Wirkungen der Röntgenstrahlen unterscheiden sich in folgenden Punkten von denen nach Mitomen und A 139 (17):

1. Nach Röntgenbestrahlung tritt eine Depolarisation der jungen Odontoblasten auch an der lingualen Zahncircumferenz auf; dies ist weder bei Mitomen noch bei A 139 zu beobachten, sondern nur nach Medikation hochwirksamer Präparate der N-Lost-Reihe (Endoxan).

2. Die Schädigung des odontogenen Epithels in Form einer Karyorhexis hat nach Röntgenbestrahlung periodische Zellhypoplasien der Praeameloblasten und Ameloblasten zur Folge. Daraus resultiert der wellige Verlauf der ersten postexperimentellen Schmelz-Dentin-Grenze.

3. Bei Röntgenbestrahlung mit hoher einzeitiger Dosis werden auch die praeexperimentell ausgebildeten Ameloblasten geschädigt.

Ein Vergleich mit den Wirkungen von Cortison auf die Incisorbasis der Ratte ist an dieser Stelle angebracht, da von an-

derer Seite diskutiert wird, ob die Frühschäden, die nach Medikation von N-Lost und Myleran (13) an der basalen Zahnpulpa auftreten, auf eine indirekte Wirkung über einen Einfluß auf das HVL-NNR-System zurückgeführt werden könnten (2). Es ist also zu prüfen, ob A 139 und Mitomen auf der einen und Cortison auf der anderen Seite in den durch sie an den Rattenincisoren hervorgerufenen Veränderungen Parallelen aufweisen.

Schour und Mitarbeiter fanden, daß NNR-Exstirpation den Zahndurchbruch bei der Ratte verzögert und eine gesteigerte Verkalkung im Dentin hervorruft (11).

Goldsmith und Ross untersuchten den Einfluß von Cortison auf die sich entwickelnden Schneidezähne der foetalen und neugeborenen Ratte, wobei gleichzeitig der Einfluß dieses Hormons auf verschiedene Fermente (Ribonucleinsäure, alkalische Phosphatase) und auf die Ablagerung von Polysacchariden berücksichtigt wurde (9).

Sie stellten fest, daß unter dem Einfluß von Cortison eine frühzeitige und beschleunigte Entwicklung der Incisorbasis der Ratte auftritt, wovon Ameloblasten und Odontoblasten in gleicher Weise betroffen werden. An den foetalen Ratten wird nach Hormonbehandlung eine Größenzunahme der sich differenzierenden Ameloblasten und Odontoblasten beobachtet. Ihr Gehalt an Ribonucleinsäure ist wesentlich größer als der in den Kontrolltieren, was für eine Beschleunigung der Zahnentwicklung spricht. Die Praedentinzone an der labialen Zahncircumferenz übertrifft in ihrer Ausdehnung die der Kontrolltiere. Der Zahn selbst ist insgesamt weiter entwickelt, als es dem Alter der Ratten entspricht.
Bei jungen Ratten von 3 - 11 Tagen ist eine frühzeitige Zelldifferenzierung und ein beschleunigter Durchbruch der Incisoren das auffallendste Ergebnis nach Cortisonbehandlung. Die Eruption erfolgt durchschnittlich 2 - 3 Tage früher als

bei den nicht behandelten Ratten. Eine starke Osteodentinbildung tritt deutlich hervor, der Schmelz- und Dentinmantel sind dicker, als es der Norm entspricht. Bei 7 Tage alten Ratten ist der Aufbau des Gewebes des Zahnhalteapparates im Periodontalspalt zwischen den labialen Ameloblasten und dem Alveolarknochen gestört. Die Fibrillen sind dicht beieinander gelagert, die Ameloblastenschicht zeigt Zeichen beginnender Degeneration. Der Periodontalspalt ist verengert. Der Alveolarknochen weist ein übermäßiges Wachstum auf.

Die Veränderungen an der Incisorbasis der Ratte nach Medikation von Cortison weichen von denen nach A 139 und Mitomen deutlich ab, und es ist daher unwahrscheinlich, daß die initialen Zellkernveränderungen der Zahnpulpa durch eine indirekte Wirkung von A 139 und Mitomen über das HVL-NNR-System zustande kommen.

Die durch eine A-Avitaminose an Rattenzähnen bedingten Veränderungen betreffen primär isoliert das epitheliale Zahnbildungsgewebe und seine Matrixbildung (13). Sekundär werden ebenfalls die Odontoblasten ergriffen. Die Ameloblasten zeigen bei Vitamin-A-Mangel eine ausgesprochene Atrophie, die ebenfalls die praeexperimentell ausgebildeten Ameloblasten betrifft. Die Zellen des äußeren Schmelzepithels proliferieren und sehen dadurch wie Epithelhalbinseln aus (11).

Die labialen Odontoblasten scheiden in großen Mengen schlecht entwickeltes Dentin ab, während im Gegensatz dazu die lingualen Odontoblasten atrophieren und zu wenig Dentin hervorbringen. Dadurch wird die Pulpahöhle nach lingual verschoben. An der Pulpaseite der Odontoblasten wird eine kugelige und bandartige Dentin-Matrixbildung beobachtet. In einigen Fällen tritt in der Pulpa osteoides Gewebe auf (11, 13, 22).

Bei einer experimentellen C-Avitaminose (1, 11) am Meer-

schweinchen, das auf Ascorbinsäuremangel besonders empfindlich reagiert, kommt es primär zu Störungen des mesenchymalen Zahnbildungsgewebes und seiner Matrixbildung. Die Odontoblasten, auch die praeexperimentell gebildeten, degenerieren und verändern sich zu Zellen, die Fibroblasten ähnlich sind.Die Dentingestaltung hört damit auf. Die Schmelzbildung ist offensichtlich nur sekundär durch die Veränderungen in der Dentinbildung betroffen (Wassermann 1944). Irving und Boyle (1952) fanden in der Pulpa von Meerschweinchenzähnen, die unter einer C-Avitaminose standen, ein typisches Gerüstmark, das sie als eine Ansammlung von inaktiven Odontoblasten ansehen. Bei Restitution der C-Avitaminose kommt es zu reichlicher Osteodentinbildung in der Pulpa (11).

D-Avitaminose (11): In Rattenversuchen wurde festgestellt, daß der Bedarf an Vitamin D bei normalen Ca : P-Verhältnis in der Nahrung gering ist. Erst wenn dieses Verhältnis sehr gestört ist, werden avitaminotische Erscheinungen an den Rattenzähnen beobachtet. Es kommt dann zu einer Beeinflussung des Dentins und des Schmelzes.

Im Dentin verbreitert sich die Praedentinzone, es tritt gehäuft Interglobulardentin auf und die weitere Dentinbildung sowie die Verkalkung des Dentins sind gestört. Die Ameloblasten zeigen ein merklich verändertes Bild, was im Sistieren der weiteren Schmelzbildung seinen Niederschlag findet.

Schour und Smith (1935) berichteten zuerst über die histologischen Ergebnisse an Rattenzähnen nach fortgesetzter Medikation von Fluor-Salzen (11) Die auffallendsten Veränderungen treten im Schmelzorgan auf, in dem die Ameloblasten schwach färbbaren organischen Schmelz produzieren. Irving beobachtete gleichzeitig mit der Injektion von Fluor-Salzen die Bildung von Retziusstreifen im Schmelz.

Die Schlußfolgerung aus den Ergebnissen dieser experimentellen Störungen der Zahnentwicklung ist die, daß zwischen den Veränderungen nach A 139 und Mitomen einerseits und Röntgenstrahlen andererseits eine weitgehende Übereinstimmung besteht. Cortison, Vitaminmangel und Fluor lassen anders geartete Wirkungen auf die Incisorbasis erkennen, so daß für das Auftreten der Frühveränderungen bei A 139 und Mitomen wesentliche indirekte Wirkungen über Störungen des Allgemeinstoffwechsels und des Vitaminhaushaltes unwahrscheinlich sind.

ZUSAMMENFASSUNG

1. An den Incisoren von 46 jung-erwachsenen Albinoratten werden die morphologischen Veränderungen nach Mitomen und A 139 untersucht. Die Medikation erfolgt intraperitoneal, wobei die Dosis bei Mitomen 50 mg/kg und bei A 139 2,5 mg/kg beträgt. Die Tiere wurden in Abständen von 12 und 18 Stunden, sowie von 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 10 Tagen getötet.

2. Nach Mitomen ergeben sich als gewebliche Veränderungen, vor allem an der labialen Incisorbasis, in zeitlicher Reihenfolge Karyorhexis, reticulierendes Oedem, Odontoblastendepolarisation mit nur geringfügiger Dentinnischenbildung.

3. Die Veränderungen nach A 139 entsprechen in vielem denen nach Mitomen. Unterschiede bestehen in der ausgesprochenen Nischenbildung und in der fehlenden Beeinflussung des odontogenen Epithels.

4. Mitomen wird mit anderen Präparaten der N-Lost-Reihe verglichen und A 139 mit seinem Ausgangspräparat E 39. Dabei ergibt sich, daß Mitomen in seiner Wirkung auf die Incisorbasis entsprechend der chemischen Stellung

zwischen N-Lost und Endoxan steht. A 139 verweilt offenbar kürzere Zeit als E 39 in der Zahnbasis. Dennoch ist der Ablauf der Reaktionen bei beiden Präparaten weitgehend gleichartig.

5. Es werden die Beziehungen zu anderen experimentellen Störungen der Zahnentwicklung diskutiert, wobei an der Incisorbasis allein nach Röntgenbestrahlung ähnliche Befunde festgestellt werden können wie nach A 139 und Mitomen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Boyle, P.E., O.A. Bessey, P.R. Howe: Rate of dentin formation in incisor teeth of Guinea pigs on normal and on ascorbic acid-deficient diets. Ach. of Path. 30,90 (1940).

2. Braunsteiner, H., K. Fellinger, H. Kolder, F. Packesch: Beziehungen im Wirkungsmechanismus von Stickstoff-Lost und ACTH. Klin. Wschr. 1952, 128.

3. Brock, N., H. Wilmanns: Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte. Dtsch. med. Wschr. 1958. 455.

4. Busch, L.: Präparat Bayer E 39 - Entwicklung und Erfahrungen. Ther. Ber. 29, 245 (1957)

5. Druckrey, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Therapie des Krebses vom Standpunkt der experimentellen Forschung Dtsch. med. Wschr. 79, 1667 (1954).

6. Druckrey, H., D. Schmähl, W. Dischler: Endgültige Heilung großer Yoshida-Sarkome durch N-oxyd-Lost. Dtsch. med. Wschr. 83, 489 (1958)

7. Ernst, H., H.W. Rathenow, H.J. Eichhorn: Untersuchungen mit der P^{32}-Indikatormethode über die Hemmwirkung von N-Oxyd-Lost (Mitomen) auf Walker-Carcinom und Normalgewebe der Ratte. Acta biol. med. germ. 1,101(1958).

8. Gauss, W., S. Petersen: Weitere Untersuchungen über Äthyleniminochinone und verwandte Verbindungen. Angew. Chem., 69, 252, (1957)

9. Goldsmith E.D., Ross, L: A histochemical and histological study of the effects of cortisone on the lower incisors of fetal and postnatal rats. Acta endocrin., Bd. 22,1 Mai 1956.

10. Hörlin, W., W. Schmitt: Über die Behandlung hämatologischer Neoplasien mit N-Oxyd-Lost. Dtsch. med. Wschr. 1957, 247.

11. Irving, I.T.: A comparision of the influence of hormones, vitamins and other dietary factors upon the formation of bone, dentin and enamel. Vitamins and Hormones (New York), Vol. 15, 1957.

12. Kleinfelder, H.. E. Gebert, P. Reisert: Zur Behandlung von Tumoren und Hämoblastosen mit Äthyleniminochinon. Dtsch. med. Wschr. 1958, 413.

13. Mettner, W., G. Pliess: Wirkungen der Cytostytica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. 1. Mittlg.: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Myleran und Dichloren. Frankfurt. Z. Path. 67,96-108 (1956).

14. Obrecht, P.: Neuere Zytostatika. Dtsch. med. Wschr. 1957, 2147.

15. Pliess, G., F. Braren: Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. 2. Mittlg.: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Triäthylenmelanin (TEM) Frankfurt. Z. Path. 68, 622-632 (1957)

16. Pliess, G.: Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. 3. Mittlg.: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Aminopterin, Colcemid, E 39 und B 518 Asta. Frankfurt. Z. Path. 69, 437-451 (1958)

17. Pliess, G., H. Franke: Die Wirkungen von Röntgenstrahlen auf die Incisorbasis der Ratte. Frankfurt. Z. Path. 70, 346-366 (1960)

18. Pliess, G., H. Pflüger: Homologe Zahnkeimtransplantation und Zahnentwicklung. Frankfurt. Z. Path. 70, 246-270 (1959).

19. Schwermer, B., H.W. Schreiber: Zytostatische Behandlung bösartiger Geschwülste mit Alkoxyäthyleniminobenzochinon. Dtsch. med. Wschr. 1958, 331.

20. Stich, W.: Neuere Zytostatica zur Behandlung von Leukämien Medizinische 1955, 38.

21. Thoma, K.H. Oral pathology London 1950

22. Wolbach, S.B., P.R. Howe: The incisor teeth of albino rats and guinea pigs in vitamin A-deficiency and repair. Amer. J. Path. 9, 275 (1953).

23. Wolf, H.J., H. Gerlich: Die klinische Anwendung von Äthylenimino-Chinon bei Tumorkranken. Dtsch. med. Wschr. 81, 806 (1956).

DANKSAGUNG

Ich bin zu Dank verpflichtet:
Herrn Prof. Dr. med. C. Krauspe, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Hamburg, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Institut,
Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Pließ für die Überlassung des Themas, die gemeinsame Durchführung der Experimente und die Beratung bei der Abfassung der Arbeit,
der deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Arbeit,
den Asta - Werken, Brackwede (Mitomen)
und der Firma Bayer, Leverkusen, (A 139) für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen der Präparate.

LEBENSLAUF

Ich, Wolfgang Klenke, wurde am 13.Oktober 1937 als viertes Kind des Zahnarztes Dr. Richard Klenke und seiner Ehefrau Inge, geb. Godbersen, in Hamburg geboren. Im Herbst 1943 wurde ich in Wefensleben bei Magdeburg, wohin meine Geschwister und ich evakuiert waren, in die dortige Volksschule eingeschult. Nach meiner Rückkehr nach Hamburg und nach Beendigung der Grundschulzeit wurde ich in das hiesige Wilhelm-Gymnasium umgeschult, auf dem ich 1955 mein Abitur bestand. Im S.S. 1955 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Hamburg. Nach dem S.S. 1957 legte ich hier die zahnärztliche Vorprüfung ab und bestand das zahnärztliche Staatsexamen am 4. Juli 1960. Ich habe während meines Studiums die Universität nicht gewechselt.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1